



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2211837 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.03.31
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.11.13
(86)	Europeisk søknadsnr	08838247.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.06.09
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.08.04
(30)	Prioritet	2007.06.08, IN, MU10922007
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Troikaa Pharmaceuticals Ltd, 1 Commerce House Satya Marg, Bodakdev, Ahmedabad 380 054GUJ, IN-India
(72)	Oppfinner	Patel, Ketan R., Troikaa Pharmaceuticals Ltd.,Commerce House 1Satya Marg, Bodakdev,, Ahmedabad 380 054Gujarat, IN-India
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	IKKE-VANDIG TOPISK LØSNING AV DIKLOFENAK OG FREMGANGSMÅTE FOR Å FREMSTILLE DENNE
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2003 082 226 US-A1- 2004 101 557 WO-A-2007/016766 PARSAEE SIAMAK ET AL: "In-vitro release of diclofenac diethylammonium from lipid-based formulations" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS (KIDLINGTON), vol. 241, no. 1, 8 July 2002 (2002-07-08), pages 185-190, XP002523685 ISSN: 0378-5173

IKKE-VANDIG TOPIISK LØSNING AV DIKLOFENAK OG FREMGANGSMÅTE FOR Å FREMSTILLE DENNE

Oppfinnelsens område

5

Generelt vedrører denne oppfinnelsen en ny topisk sammensetning av diklofenak. Nærmere bestemt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen en ikke-vandig topisk løsnings sammensetning omfattende et farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak og fremgangsmåten for å fremstille denne.

10

Bakgrunn for oppfinnelsen

15

Utviklingen av nye eller forbedrede doseringsformer og leveringssystemer for terapeutisk aktive legemidler har vært og vil fortsette å være gjenstand for forskning og utvikling for både eksisterende og nye legemidler. Ofte leverer et bestemt leveringssystem større mengder legemiddel enn det som faktisk kreves, hvilket fører til økt legemiddelkonsentrasjon i blodplasma og er ansvarlig for deres respektive bivirkninger. Årsakene til slike teoretisk store doser er mange og inkluderer, blant annet, administreringsmåten for de fysiologisk aktive ingrediensene.

20

25

De senere undersøkelsene med hensyn til transdermalt eller topisk legemiddelleveringssystem har økt, hvilket har resultert i et antall kommersielt levedyktige produkter for administreringen av ulike fysiologisk aktive antiinflammatoriske midler med forbedret biotilgjengelighet og absorpsjon. Diklofenak er ett slikt antiinflammatorisk middel og analgetikum som er bredt anvendt i smertehåndtering. Diklofenak og dets farmasøytisk akseptable salter er vanligst presentert i form av tabletter, injiserbare midler, geler og nylig som klar vandig løsning for topisk anvendelse. Når diklofenakfremstillinger administreres oralt, er de kjent for å gi GI-bivirkninger. Forskning og utviklingsarbeid er gjennomført på topiske doseringsformer av diklofenak med sikte på å tilby lokalisert virkning på smertestedet gjennom ulike topiske leveringssystemer.

30

Robert, S. M og Walker M (1993, In Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, 1-30) beskrev at permeabiliteten til den farmasøytisk aktive ingrediensen økes under nærvær av vann på grunn av hydrering av huden og oppløsning av de intercellulære lipidene. Én av de foreslåtte mekanismene for underletting av transport er ved at vann absorberes inn i stratum corneum der det virker som et plastiseringsmiddel i sin bundne form. Med tanke på teoriene ovenfor fremstilles alle topiske fremstillinger av diklofenaksalter, som kremer, geler, lotioner og løsninger, ved å anvende vann som en essensiell bestanddel med det mål å underlette permeasjon av det aktive legemiddelet.

Ex-vivo-undersøkelsene til Minghetti, P. et.al. J. Pharm. Sci. 2007, Apr; 96(4):814-23 viste at vandige formuleringer som inneholder diklofenaksalter med en organisk base, synes å være den beste kombinasjonen for å fremme permeasjon i topiske appliseringer. Hvori studiene ble utført ved å benytte menneskehud for ulike diklofenaksalter, dvs. natrium, kalium, dietylamin og epolamin, og løsemidler, dvs. vann, propylenglykol, oljesyre og transcutol.

I en annen undersøkelse viste Nishihata, T. et al. Int. J. Pharm.; 1988; 46; 1-7 at den dorsale perkutane absorpsjonen av natriumdiklofenak hos rotter økte med en økning i natriumdiklofenakkonsentrasjon i en applisert vandig løsning, men biotilgjengeligheten var dårlig. Videre økte tilsetningen av 10 % vekt/vekt etanol i den vandige løsningen inneholdende natriumdiklofenak tilsynelatende den perkutane absorpsjonen av diklofenak, og det ble tilskrevet økningen i natriumdiklofenakkonsentrasjonen som var til stede i den appliserte løsningen. Videre beskrev læren til Ho Ho, et. al. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46; 636-42 at maksimal penetreringsrate ble funnet i en vehikkel inneholdende vann og etanol i et forhold på 3:1.

US patent nr. 4,353,896 beskriver en penetrering til topisk medikament som er nyttig for å behandle idrettsskader eller andre smertefulle subdermale tilstander. Hvori formuleringen er en vandig basert doseringsform inneholdende hydrokortison, DMSO, metylsalisylat og alkohol.

US patent nr. 4,933,184 beskriver vandige formuleringer som inneholder mentol som gir forbedret transdermal legemiddellevering.

US patent nr. 4,652,557 beskriver farmasøytiske løsninger som inneholder aktive farmasøytiske ingredienser, inkludert diklofenak, i en løsning som omfatter DMSO som penetreringsforsterker sammen med glyserol, propylenglykol og vann.

5

US patent 7,026,360 beskriver farmasøytiske sammensetninger som inneholder ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler inkludert diklofenak med forbedret absorpsjon av aktive ingredienser. Fosfatidylkolin anvendes for forbedring av absorpsjon av aktive ingredienser. Forbedringen av absorpsjon av aktive ingredienser søkes ved å inkorporere 0,1–20 vekt-% fosfatidylkolin.

10

US patent nr. 5,093,133 lærer om fremgangsmåten for å fremstille hydroalkoholisk gel av ibuprofen for perkutan levering. Hvori gelen omfatter ibuprofen sammen med alkohol, ikke-flyktig løsemiddel, gelmidler, tilstrekkelig base og vann.

15

US patent nr. 5,318,960 og 5,985,860 beskriver en sammensetning for transdermal levering av smertelindrende NSAID-er som ibuprofen, metotreksat, capsaicin, difenhydramin, metylnikotinat, indometasin, ketoprofen, aspirin, diklofenaknatrium osv. og kombinasjoner derav. Sammensetningene fremstilles ved å blande en egnet mengde surfaktant og ko-løselighetsformidler dvs. alkohol for å etablere en ikke-vandig fase. Deretter tilsettes en egnet mengde destillert vann langsomt for å danne en klar oljekontinuerlig løsning.

20

US patent nr. 5,654,337 vedrører en sammensetning av farmasøytisk aktivt stoff inkludert antiinflammatorisk middel i en formulering, som raskt absorberes gjennom huden. Formuleringen omfatter en polar lipid som lecitin, surfaktant, vann og urea med en pH på ca. 6–8.

25

US patent nr. 6,054,484 beskriver den transparente vandige løsningen av diklofenaknatrium oppløst i en løsemiddelblanding av en fettsyredialkylolamid og vann. Den vandige løsningen er hevdet å ha høyere penetrering.

30

US patent nr. 6,193,996 beskriver et trykksensitivt hudklebemiddel for transdermal levering av diklofenak. Formuleringen inkorporerer effektiv mengde av diklofenak eller dets farmasøytisk akseptable salter i blandingen av klebemidler med penetreringsforsterker.

35

WO9857624 lærer om en oppfinnelse vedrørende farmasøytisk preparat for topisk applisering inneholdende alkohol sammen med kortkjedet n-alkylpyrolidon og minst ett pyrolidon substituert med langkjedet alkylradikal med tilstrekkelig mengde vann.

US patent nr. 5,665,378 fremlegger anvendelsen av formuleringer som inneholder capsaicin og pamabrom for å lindre smerte. De vandige formuleringene anvendes enten som plastery eller i form av kremer.

US patent nr. 4,704,406 beskriver en ikke-vandig løsningssammensetning av arylalkansyre eller dens salter som spraybare væsker. Dette formålet oppnås ved å anvende et tokomponentbærersystem omfattende flyktige og ikke-flyktige løsemidler og hvori konsentrasjonen av de flyktige løsemidlene (etanol, isopropylalkohol og propanol) er høy sammenlignet med de ikke-flyktige løsemidlene. Følgelig er forholdet mellom flyktig og ikke-flyktig løsemiddelområde i området 1:1 til 20:1 av vekt. De essensielle trekkene ifølge denne oppfinnelsen er å tilveiebringe den raske kjølingen og filmdannelsen på appliseringsstedet, gjennom rask fordamping av flyktig løsemiddel.

Diklofenak eller dets farmasøytisk akseptable salter og andre NSAID-er danner sin antiinflammatorisk analgetiske virkning gjennom inhibering av prostaglandinsyntese. På den andre siden danner avledende midler som mentol og metylsalisylat følelsen av varme på appliseringsstedet på grunn av den økte blodsirkulasjonen i vevet. Med tanke på den varierte virkemekanismen til diklofenak og avledende midler har kombinasjon av diklofenak eller dets farmasøytisk akseptable salter med avledende midler også blitt formulert i form av kremer, geler og aerosoler for å dra nytte av de varierte virkemekanismene til diklofenak og avledende midler. Denne virkemekanismen bidrar til å lindre smerten og betennelsen. Alle disse fremstillingene av farmasøytisk akseptable salter av diklofenak med avledende midler som er rapportert i kjent teknikk, inkorporerer vann som en essensiell komponent i formuleringen.

Videre er det åpenbart ut fra kjent teknikk at hver oppfinner har fokusert på å oppnå penetreringsforsterking gjennom å anvende én eller flere penetreringsforsterkere og presentere dem i én eller flere av doseringsformene ovenfor, dvs. kremer, geler, aerosoler, lotion, emulsjoner, vandige løsninger og

ikke-vandige løsninger. Dessverre beskriver ingen kjent teknikk valget av ønsket doseform egnet for saltet av diklofenak gjennom topisk levering med forbedret penetrering og biotilgjengelighet.

- 5 I de fleste av oppfinnelsene har oppfinnere forsøkt én eller flere doseringsformer for en gitt transdermal sammensetning, hvori det fremgår at oppfinnere er sikre på kravet til typen doseringsform som trengs for den forbedrede transdermale penetreringen, og følgelig forsøker han/hun å fremstille én eller flere av doseringsformer for en enkelt sammensetning. Videre har oppfinnelsene som har
- 10 beskrevet flere doseringsformer for en enkelt sammensetning, ikke beskrevet noe bevis for deres overlegenhet blant de utviklede doseringsformene, ved å sammenligne de doseringsformene med produktene som er tilgjengelige på markedet.
- 15 Blant hovedsakelig et stort antall av de topiske løsningene med forbedret transdermal absorpsjon beskrevet i kjent teknikk, anvender en majoritet av topiske løsninger vann som en av de essensielle ingrediensene i vehikkelen med det formål å oppnå en høyere transdermal penetrering gjennom hydrering av stratum corneum. Nærmere bestemt anvendes vann for sin løselighetsegenskap.
- 20 Typiske kremer fremstilles ved å løse opp vannløselige ingredienser i den vandige fasen og de oljeløselige ingrediensene i oljefasen. De to fasene blandes sammen med egnet surfaktant for å danne en krem. I tilfelle vandige løsninger anvendes vann sammen med andre koløsemidler og surfaktanter for å oppløse de vannløselige ingrediensene i formuleringen og også som et
- 25 hydratiseringsmiddel for huden, og i noen tilfeller bidrar vann også til å redusere viskositeten i løsningen.
- Videre ekskluderer de ikke-vandige topiske løsningene beskrevet i US patent nr. 4,704,406 vann, siden formuleringenes iboende natur ikke forsvaret
- 30 anvendelsen av vann i formuleringen. Hovedformålene til disse patentene er å tilveiebringe den hurtige avkjølingen og raske filmdannelsen på appliseringsstedet gjennom fordamping av løsningen som er til stede i den beskrevne spraybare topiske løsningen.
- 35 Derfor finnes det et behov for å formulere en stabil, ikke-giftig, lavviskøs, ikke-vandig, ikke-fet topisk formulering av farmasøytisk akseptabelt salt av

diklofenak med en forbedret penetrering av diklofenak inn i huden på appliseringsstedet for den topiske formuleringen.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

5

Det er et hovedaspekt ved den foreliggende oppfinnelsen å tilveiebringe en ikke-vandig, ikke-fet, lavviskøs, ikke-irriterende og ikke-dehydrerende topisk løsning omfattende farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak, som utviser forbedret transdermal penetrering som resulterer i høyere blodplasmanivåer av legemiddelet.

10

Et annet aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en ikke-vandig topisk løsning med forbedret penetrering, absorpsjon og biotilgjengelighet.

15

Ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelsen er å tilveiebringe en ikke-vandig topisk løsning av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak sammen med farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffer.

20

De ovennevnte og andre aspekter oppnås i henhold til følgende utførelsesformer. Den foreliggende oppfinnelsen er imidlertid ikke begrenset til de foretrukne utførelsesformene beskrevet heri nedenfor.

25

I henhold til én utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en ikke-vandig topisk løsning omfattende effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak foretrukket i området ca. 1,16 % til ca. 5 % vekt/volum og mer foretrukket i området ca. 1,16 % til ca. 2,32 % vekt/volum.

30

I henhold til en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en ikke-vandig topisk løsning av dietylaminsalt av diklofenak sammen med farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffer.

35

I henhold til én annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en ny sammensetning av ikke-vandig topisk løsning omfattende en effektiv mengde farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak, ca. 10 til 30 %

volum/volum av lavkjedet alkohol som penetreringsforsterker og løselighetsformidler, et løsemiddel valgt fra propylenglykol, glykofurol eller blanding derav og eventuelt en humektant, antioksidant og en ytterligere penetreringsforsterker. Hvore den lavkjedede alkoholen har en

5 karbonkjedelengde på C_2-C_5 som penetreringsforsterker og løselighetsformidler, og hvori foretrukket lavkjedet alkohol er etanol i en mengde på ca. 10 til 20 % volum/volum.

I henhold til nok en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er

10 det tilveiebrakt en ny sammensetning av ikke-vandig topisk løsning omfattende en effektiv mengde farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak, ca. 10 til 30 % volum/volum av lavkjedet alkohol som penetreringsforsterker og løselighetsformidler, et løsemiddel valgt fra propylenglykol, glykofurol eller blanding derav, én eller flere avledende midler og eventuelt en humektant,

15 antioksidant og en ytterligere penetreringsforsterker. Hvore den lavkjedede alkoholen har en karbonkjedelengde på C_2-C_5 som penetreringsforsterker og løselighetsformidler, og hvori foretrukket lavkjedet alkohol er etanol i en mengde på ca. 10 til 20 % volum/volum.

20 I henhold til enda en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en ikke-vandig topisk løsningssammensetning, hvori sammensetningen er fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende trinnene med å (a) fremstille en løsning av terapeutisk effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak i løsemiddelet, (b) fremstille en løsning av

25 penetreringsforsterker og løselighetsformidler, (c) eventuelt tilsette en ytterligere penetreringsforsterker i den resulterende løsningen fra trinn (b), (d) tilsette, under konstant omrøring, løsningen oppnådd i trinn (c) i løsningen fra trinn (a), (e) eventuelt tilsette en humektant i den resulterende løsningen fra trinn (d) for å oppnå klar, transparent, homogen løsning, og (f) tilsette en

30 tilstrekkelig mengde løsemiddel for å fylle opp volumet av sammensetningen opp til 100 %.

I henhold til en annen utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en ikke-vandig topisk løsningssammensetning, hvori

35 sammensetningen er fremstilt ved en fremgangsmåte omfattende trinnene med å (a) fremstille en løsning av terapeutisk effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak i løsemiddelet, (b) fremstille en løsning av

- avledende middel ved å benytte en løselighetsformidler, (c) eventuelt tilsette en ytterligere penetreringsforsterker og antioksidant i løsningen som oppnås i trinn (b), (d) tilsette, under konstant omrøring, løsningen oppnådd i trinn (c) i løsningen fra trinn (a) for å oppnå klar, transparent, homogen løsning, og (e)
- 5 tilsette en tilstrekkelig mengde løsemiddel for å fylle opp volumet av sammensetningen opp til 100 %.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

- 10 Mens denne beskrivelsen konkluderer med krav som spesielt påpeker og krever det som anses som oppfinnelse, antas det at oppfinnelsen enklere kan forstås gjennom å lese den følgende beskrivelsen av oppfinnelsen og studere de inkluderte eksemplene.
- 15 Ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrives den ikke-vandige topiske løsningen av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak ifølge krav 1. Den topiske løsningssammensetningen er ikke-fet, ikke-irriterende og ikke-dehydrerende når den appliseres på et pattedyrs hud. Ytterligere utviser den topiske løsningen forbedret transdermal penetrering som resulterer i høyere
- 20 blodplasmanivåer av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak enn noen annen eksisterende formulering kjent i kjent teknikk.
- Videre benyttes den terapeutisk effektive mengden farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak til fremstilling av topisk løsningssammensetning sammen med
- 25 ulike farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffer, hvori den terapeutisk effektive mengden salt av diklofenak er i området ca. 1,16 % til ca. 5 % vekt/volum og mer foretrukket i området ca. 1,16 % til ca. 2,32 % vekt/volum.
- Betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde" som anvendt heri er mengden eller
- 30 kvantiteten av en aktiv ingrediens som er tilstrekkelig for å fremkalle den nødvendige eller ønskede responsen.
- Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt tilsetningsstoff" som anvendt heri er ment å angi ethvert materiale som i det vesentlige tilveiebringer enhver
- 35 forebyggende og/eller terapeutisk forbedring av den foreliggende farmasøytiske sammensetningen eller det benyttede tilsetningsstoffet kan være inert. Et slikt

tilsetningsstoff tilsettes med det formål å gjøre det mulig å oppnå en farmasøytisk sammensetning som har akseptable tekniske egenskaper og forbedret biotilgjengelighet.

- 5 Ifølge den foreliggende oppfinnelsen er de farmasøytisk akseptable tilsetningsstoffene som benyttes for å fremstille den topiske løsningen av salt av diklofenak, valgt fra løselighetsformidler, penetreringsforsterker, løsemiddel, avledende middel, humektant, antioksidant og så videre.
- 10 Det avledende middelet som benyttes i den foreliggende oppfinnelsen, er foretrukket valgt fra gruppen omfattende metylsalisylat, capsaicin, mentol, vintergrønnolje, kamfer, eukalyptus, sennepsplastere og terpentinolje og mer foretrukket valgt fra metylsalisylat, mentol, capsaicin og kamfer.
- 15 Betegnelsen "eventuell" eller "eventuelt" eller "med eller uten" betyr at senere beskrevne tilsetningsstoffer eller omstendigheter kan være eller ikke være til stede, slik at beskrivelsen inkluderer tilfeller der eksipientene eller omstendighetene kan være eller ikke være til stede.
- 20 Frasen "farmasøytisk akseptable salter" som anvendt heri henviser til ikke-giftige salter av forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelsen som generelt fremstilles ved å reagere fri syre med en egnet organisk eller uorganisk base, eller som fremstilles ved å reagere fri base med en egnet syre. Representative salter inkluderer alkalimetallsaltene slik som alkyl- eller dialkylaminderivater, 25 natrium, kalium og jordalkalisalter slik som kalsium og magnesium. Foretrukket benyttet salt av diklofenak for fremstilling av den topiske løsningen av salt av diklofenak er dietylaminsalt av diklofenak.
- 30 Egnet farmasøytisk akseptabel løselighetsformidler benyttet for fremstillingen av topisk løsning av diklofenak er valgt fra gruppen omfattende lavkjedet alkohol med karbonkjedelengde på C_2 til C_5 , mer foretrukket valgt fra gruppen omfattende etanol, propanol og isopropanol. Den foretrukne løselighetsformidleretanolen er i området ca. 10 til 30 % volum/volum, mer foretrukket 10 til 20 % volum/volum og mest foretrukket 10 % volum/volum, 35 hvori etanol også tjener som en effektiv penetreringsforsterker for å forbedre biotilgjengeligheten til den topiske løsningen av dietylaminsalt av diklofenak.

Løselighetsformidleren eller penetreringsforsterkeren anvendt heri er fri for vann.

5 Den ytterligere penetreringsforsterkeren anvendt heri er valgt fra gruppe omfattende mettede og umettede langkjedede fettsyrer, ester derav, alkylsubstituert nitrogen inneholdende heterosykliske forbindelser alene eller i kombinasjon derav og mer foretrukket valgt fra oljesyre, isopropylmyristat, isopropylpalmitat, N-metyl-pyrrolidon (NMP), 2-metyl-pyrrolidon eller 1-metylpyrrolidon alene eller kombinasjon derav. Den ytterligere
10 penetreringsforsterkeren slik som oljesyre benyttes foretrukket i området ca. 1 til ca. 5 % vekt/volum.

Humektanten anvendt heri eventuelt tilsatt i sammensetningen av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak er valgt fra gruppen omfattende glyserin, propylenglykol, glyceryltriacetat, polyoler, polymeriske polyoler, melkesyre, urea, alene eller blanding derav og mer foretrukket valgt fra glyserol og/eller urea, alene eller i kombinasjon derav. Humektanten anvendes i konsentrasjon på
15 ca. 2 til ca. 5 % vekt/volum.

20 Løsemiddelet benyttet til å fylle opp volumet av den ikke-vandige topiske løsningssammensetningen er foretrukket valgt fra gruppen omfattende eterderivat av polyetylenglykol eller alkandioler og mer foretrukket valgt fra glykofurol eller propylenglykol, alene eller i kombinasjon derav.

25 Videre er det overraskende funnet i våre undersøkelser at ikke-vandig topisk løsning av farmasøytisk akseptable salter av diklofenak tilveiebringer forbedret transdermal absorpsjon og økte blodnivåer av diklofenak sammenlignet med de vandige formuleringene av farmasøytisk akseptable salter av diklofenak. Den forbedrede transdermale absorpsjonen er direkte relatert til dens økte mengde
30 av diklofenak absorbert sammenlignet med hvilke som helst andre konvensjonelle doseringsformer.

Den forbedrede biotilgjengeligheten og penetreringen til topisk løsning av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak er karakterisert ved overlegen
35 analgetisk virkning på appliseringsstedet. Den overlegne biotilgjengeligheten evalueres ved hjelp av ulike farmakokinetiske parametere inkludert, men ikke begrenset til, økte verdier av AUC og C_{max} .

Betegnelsen " $C_{\max}$ " som anvendt heri henviser til den maksimale konsentrasjonen av diklofenak eller dets farmasøytisk akseptable salt i plasma/blod oppnådd etter topisk administrering av sammensetningen.

5

Betegnelsen "AUC" (Area Under the Curve - areal under kurven) som anvendt heri angir den totale mengden diklofenak eller dets farmasøytisk akseptable salt absorbert av blodstrømmen i en forutbestemt tid, generelt 24 timer. AUC er et mål på biotilgjengelighet og beregnes ved å integrere plasmakonsentrasjonsnivåer av salt av diklofenak med hensyn til tid.

10

Den typiske ikke-vandige topiske løsningssammensetningen av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak er angitt som Type-I og Type-II. Hvori Type-I er ny sammensetning av ikke-vandig topisk løsning omfattende:

15

- (a) en effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak;
- (b) ca. 10 til 30 % volum/volum av lavkjedet alkohol som penetreringsforsterker og løselighetsformidler;
- (c) et løsemiddel valgt fra propylenglykol, glykofurol eller deres blanding derav; og

20

- (d) eventuelt en humektant, antioksidant og en ytterligere penetreringsforsterker.

Den distinktive Type-II er en annen ny sammensetning av ikke-vandig topisk løsning omfattende:

25

- (a) en effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak;
- (b) minst én eller flere avledende midler;
- (c) ca. 10 til 30 % volum/volum av lavkjedet alkohol som penetreringsforsterker og løselighetsformidler;

30

- (d) et løsemiddel valgt fra propylenglykol, glykofurol eller deres blanding derav; og
- (e) eventuelt en humektant, antioksidant og en ytterligere penetreringsforsterker.

- 5 Fremgangsmåten for å fremstille Type-I-sammensetning omfatter trinnene med å a) fremstille en løsning av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak i løsemiddelet, b) fremstille en løsning av penetreringsforsterker og løselighetsformidler, c) eventuelt tilsette en ytterligere penetreringsforsterker i den resulterende løsningen fra trinn (b), d) tilsette, under konstant omrøring, løsningen oppnådd i trinn (c) i løsningen fra trinn (a), e) eventuelt tilsette en humektant i den resulterende løsningen fra trinn (d), og f) tilsette en tilstrekkelig mengde løsemiddel for å fylle opp volumet av sammensetningen opp til 100 %.
- 10 Fremgangsmåten for å fremstille Type-II-sammensetning omfatter trinnene med å a) fremstille en løsning av terapeutisk effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak i løsemiddelet, b) fremstille en løsning av avledende middel ved å benytte en løselighetsformidler, c) eventuelt oppløse en ytterligere penetreringsforsterker og antioksidant i løsningen oppnådd i trinn (b),
- 15 d) tilsette, under konstant omrøring, løsningen oppnådd i trinn (c) i løsningen fra trinn (a), og e) tilsette en tilstrekkelig mengde løsemiddel for å fylle opp volumet av sammensetningen opp til 100 %.
- 20 Hele fremgangsmåten for fremstilling av topisk løsning av Type-I- og II-sammensetning utføres under nitrogenatmosfære.
- Ifølge en alternativ utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen fremstilles den topiske løsningen av salt av diklofenak ved en fremgangsmåte omfattende (a) å fremstille en løsning av diklofenakdietylamin i propylenglykol med
- 25 kontinuerlig omrøring, (b) å oppløse en avledningsmentol i et annet avledende middel slik som metylsalisylat og ytterligere oppløse blandingen i etanol ved kontinuerlig omrøring, (c) å tilsette løsningen oppnådd i trinn (b) i løsningen oppnådd i trinn (a) for å fremstille en klar, transparent, homogen topisk løsning, og (d) å fylle opp volumet av den endelige løsningen med propylenglykol for å
- 30 oppnå den topiske løsningen. Hele fremgangsmåten for fremstilling av topisk løsning av salt av diklofenak med avledende middel beskrevet heri utføres under nitrogenatmosfære.
- Ifølge enda en annen alternativ utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen fremstilles den topiske løsningen av salt av diklofenak ved en fremgangsmåte omfattende (a) å fremstille en løsning av diklofenakdietylamin i propylenglykol med kontinuerlig omrøring, (b) å oppløse en avledningsmentol i et annet
- 35

avledende middel slik som metylsalisylat under kontinuerlig omrøring og ytterligere oppløse blandingen i etanol ved kontinuerlig omrøring, (c) å oppløse en ytterligere penetreringsforsterker slik som oljesyre, isopropylmyristat og/eller n-metylpyrrolidon i den etanoliske løsningen oppnådd i trinn (b) for å oppnå løsningen av avledende middel og ytterligere penetreringsforsterkere i etanol, (d) å tilsette løsningene oppnådd i trinn (c) under kontinuerlig omrøring i løsningen oppnådd i trinn (a) for å fremstille en klar, transparent, homogen topisk løsning, og (e) å fylle opp volumet av den endelige løsningen oppnådd i trinn (d) med propylenglykol for å oppnå den topiske løsningen. Hele fremgangsmåten for fremstilling av topisk løsning av salt av diklofenak med avledende middel beskrevet heri utføres under nitrogenatmosfære.

De ulike typene av topisk løsningsformuleringer beskrevet heri ble funnet å spre seg uniformt på huden til et pattedyr og hvori den topiske løsningen danner en glatt, ikke-fet film over huden som skal penetreres, på stratum corneum. Den adekvate mengden propylenglykol og humektanter slik som glyserol og urea sikrer at huden ikke blir dehydrert ved applisering. Fordampingen av alkohol fra den ikke-vandige topiske løsningssammensetningen resulterer i dannelsen av en film på hudens overflate som stabiliseres av tilstedeværelsen av en stor mengde propylenglykolløsemiddel benyttet deri. Dette sikrer den jevne penetreringen til diklofenaksaltet oppløst i propylenglykol inn i et pattedyrs hud.

Den ikke-vandige topiske løsningssammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er tilveiebrakt med høyere biotilgjengelighet enn noen annen doseform av dietylaminsalt av diklofenak kjent i teknikken, hvori sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles uten noen tilsetning av vann.

Videre er de farmasøytisk akseptable eksipientene/tilsetningsstoffene som benyttes i den foreliggende oppfinnelsen, trygge og bredt anvendt i ulike doseringsformer av farmasøytisk akseptable legemidler.

Ifølge den foreliggende oppfinnelsen er det tilveiebrakt en sammensetning som har raske penetreringsløsninger (QPS) av aktive legemidler for topisk anvendelse, som ikke dehydrerer huden og har optimal viskositet og konsistens for uniform spredning over hudoverflaten.

Viskositeten til den topiske løsningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen er høy nok til å forenkle appliseringen og adherensen av den topiske løsningen på huden til et pattedyr og er sikret at transdermal penetrering ikke svekkes av dens viskositet. Områdene av viskositet er fra ca. 10 til ca. 50 cps.

5

Eksempel 1

Fremgangsmåte for å evaluere transdermal absorpsjon av ulike formuleringer av farmasøytisk akseptable salter av diklofenak:

10

Studiens formål

15

Å evaluere den transdermale absorpsjonen av farmasøytisk akseptabelt dietylaminsalt av topisk diklofenakløsningssammensetning (Type I og Type II) ved å benytte tre eller fem friske menneskelige mannlige voksne individer under fastende tilstand, hvori evalueringen er enkelt- eller dobbeltblind, balansert, randomisert, to-behandlings, to-sekvens, to-periode, enkeltdose, cross-over bioekvivalensstudie.

20

Studieopplegg

25

Evalueringen av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak utføres på 3 eller 5 friske voksne frivillige med alder mellom 18 og 40 år. Deres sykehistorie, blod- og urinundersøkelse ble gjort innen 15 dager før deltakelse i den kliniske utprøvningsstudien. Etter granskning av de nødvendige medisinske rapportene av legen, er de menneskelige friske frivillige sertifisert for sin medisinske egnethet til å delta i denne evalueringsstudien.

30

Disse studiene ble delt inn i to ulike deler, Periode I og Periode II. Det totale prosjektet for hver studie ble fullført på 15 til 20 dager fra innsjekkingsdag for Periode I. Videre var det et opphold på minst 7 dager mellom disse to periodene. I løpet av hver periode ble individer bedt om å bli værende på vårt kliniske anlegg. I hver periode ble individer bedt om å bli værende på vårt kliniske anlegg fra minst 12 timer før administrering av studielegemiddelet til minst 24 timer

etter administrering av studielegemiddelet. I løpet av denne perioden ble de hindret i å forlate det kliniske utprøvningsanlegget og ble bedt om å overholde vilkårene og betingelsene for de kliniske undersøkelsesprosedyrene.

5 Hver studie besto av administrering av to formuleringer i to ulike perioder (Periode I og Periode II). I begge periodene ble individer applisert med én av formuleringene, Test eller Referanse, i henhold til randomiseringsplanen. De to formuleringene ble applisert i egnede mengder for å sikre at lik mengde av aktiv ingrediens ble applisert. Begge formuleringene ble spredt på hele baksiden til de
10 menneskelige frivillige og gnidd forsiktig i 40 sekunder for å få lik spredning på huden til frivillige.

Etter applisering av formuleringene eller sammensetningene av legemiddelet i hver periode ble blodprøver samlet inn med ulike tidsintervaller for å evaluere
15 tilstedeværelsen av aktiv ingrediens. Blodprøvene ble også hentet ut før applisering av formuleringen på huden til frivillige. Videre ble blodprøvene hentet ut etter 15 min, 30 min, 45 min, 1 time, 2 timer, 3 timer, 4 timer, 5 timer, 6 timer, 7 timer, 8 timer, 9 timer, 10 timer, 11 timer, 12 timer, 14 timer og 16 timer fulgt av applisering av formuleringen av legemiddel i hver periode.

20 For å gjøre prosessen med innsamling av blod mindre smertefull, ble en kanyle satt inn i venen på de frivilliges underarm. Kanylen ble holdt permanent inntil fullførelsen av studien ved å injisere 0,5 ml saltløsning og 0,2 ml heparin etter hver prøveinnsamling. De første 0,2 ml av heparinisert blod ble kassert i all
25 etterfølgende prøvetaking. Blodprøvene ble innsamlet ved separat venepunktering der innsetting av kanyle ikke var mulig.

Under studien overvåket lege de frivillige kontinuerlig for deres vitale tegn, slik som oral temperatur, sittende blodtrykk og radiale blodtrykk for å tilveiebringe
30 sikkerhet til de frivillige. Overvåkingen av frivillige utføres ved innsjekking, før applisering av prøvedosen og 2 timer, 4 timer, 8 timer og 12 timer etter appliseringen av prøven i hver periode. Videre utføres den kliniske undersøkelsen av den frivillige også på tidspunktet for innsjekking og utsjekking og i løpet av hver periode. Alle individene ble spurt som deres velbefinnende på
35 tidspunktet for kliniske undersøkelser.

Standardiserte måltider i henhold til studiens krav ble tilveiebrakt under deres deltakelse i evalueringen eller studieperioden. Frivillige får magasiner, aviser, får se TV/filmer, musikk og innendørs spill som karambole, sjakk og kort under deres opphold på det kliniske anlegget.

5

Alle de således innsamlede prøvene ble umiddelbart sentrifugert, plasma ble innsamlet i blastbeholdere (3 ml) og først lagret ved -20 °C, deretter ved -80 °C inntil det analyseres ved hjelp av høytytelsesvæskerkromatografi (HPLC) for å finne konsentrasjonen av test- eller referanselegemiddel.

10

Diklofenaksalt ble ekstrahert fra en alikvot av humant plasma ved hjelp av væske-væske-ekstraksjonsfremgangsmåte og injisert på HPLC. Intern standardfremgangsmåte ble anvendt for kvantifisering av diklofenak. En minste kvadraters lineær regresjonsmodell ($Y = Ax + b$, uten 0, 0) ble anvendt for å bestemme konsentrasjonen av test- eller referanselegemiddelet.

15

Det har overraskende blitt funnet at dietylaminsalt av diklofenak, en ikke-vandig løsningssammensetning gir signifikant høyere transdermal penetrering sammenlignet med den til en vandig løsningssammensetning. Det ble demonstrert ved å utsette ikke-vandig formulering nr. 11 (omfattende dietylaminsalt av diklofenak 2,32 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, propylenglykol, q.s.) og vandig formulering 14 (omfattende dietylaminsalt av diklofenak 2,32 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, rensset vann 50 % vekt/volum, propylenglykol q.s.,) i deres respektive bioekvivalensstudie ved å følge fremgangsmåten som beskrevet ovenfor. Resultatene av pilotstudien er som vist i tabell 1.

20

25

Tabell 1

Enkeltblind studie						
Sr. Nr.	Formulering 11 (Ikke-vandig, test)			Formulering 14 (Vandig, referanse)		
	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h
1.	1482,47	213,45	8	1572,66	206,39	7
2.	534,83	52,42	9	405,00	47,19	9

Enkeltblind studie						
Sr. Nr.	Formulering 11 (Ikke-vandig, test)			Formulering 14 (Vandig, referanse)		
	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h
3.	1207,00	153,08	9	845,03	111,52	7
4	480,74	55,90	11	366,10	35,54	9
5	1123,35	139,44	11	707,81	81,81	7
Gjennomsnitt	965,66	122,86	9,60	779,32	96,49	7,80

De oppnådde resultatene i studien ovenfor demonstrerer klart at den ikke-vandige løsningssammensetningen viser signifikant høyere transdermal penetrering sammenlignet med den vandige sammensetningen. AUC for den ikke-vandige sammensetningen er rundt 24 % høyere enn den tilsvarende vandige sammensetningen. Videre er Cmax for den ikke-vandige sammensetningen rundt 28 % høyere sammenlignet med den til ikke-vandig løsningssammensetning.

I en annen bioekvivalensstudie ble det demonstrert at den ikke-vandige løsningssammensetningen viste signifikant høyere transdermal penetrering sammenlignet med den til vandig løsningssammensetning tilgjengelig på markedet under navnet Pennsaid (Nuvo Research Inc., Canada). Hvori den vandige topiske løsningssammensetningen inneholder 45 % vekt/volum vann. Den beskrevne ikke-vandige løsningssammensetningen (dvs. formel nr. 2) omfattende dietylamin salt av diklofenak 2,32 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s. Resultatene oppnådd for denne studien er vist i tabell 2.

Tabell 2

Sr. Nr.	Formulering nr. 2 (Ikke-vandig, test)			PENNSAID (Vandig, referanse)		
	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h
1	312,14	75,99	7	580,55	105,39	8
2	1014,93	245,99	9	214,51	47,58	8
3	821,46	141,09	6	557,42	82,47	7
Gjennomsnitt	716,18	154,33	7,33	450,83	78,48	7,66

En ytterligere bioekvivalensstudie ble gjennomført for å sammenligne den transdermale penetreringen til en vannholdig gelformulering (f.eks. Voveran, Novartis) med en ikke-vandig løsningssammensetning (formulering nr. 11) fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelsen omfattende dietylamin salt av diklofenak 2,32 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, propylenglykol, q.s. Resultatene oppnådd for denne studien er vist i tabell 3.

Tabell 3

Sr. Nr.	Formulering nr. 11 (Ikke-vandig, test)			Voveran Gel (Vandig, referanse)		
	AUC µg/ml.h	Cmaks µg/ml	Tmax/ h	AUC µg/ml.h	Cmaks µg/ml	Tmax/ h
1.	2622,6	438,01	5	68,95	9,88	8
2.	1254,9	173,84	6	15,63	6,54	7
3.	2570,8	410,59	6	149,68	20,85	4
4.	1305,2	207,14	6	121,59	15,06	6
Gjennomsnitt	1938,38	307,40	5,75	88,96	13,08	6,25

Det blir åpenbart fra de oppnådde resultatene ovenfor at den ikke-vandige løsningssammensetningen beskrevet i den foreliggende oppfinnelsen har mye

bedre transdermal penetrering sammenlignet med den til markedstilgjengelig vannholdig gelsammensetning, Voveran Gel.

5 En annen bioekvivalensstudie er gjennomført for å sammenligne den transdermale penetreringen til en vannholdig gelformulering (Voveran) med en ikke-vandig løsningssammensetning, dvs. formulering nr. 2 omfattende dietylamin diklofenak 2,32 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s. Resultatene oppnådd for denne studien er vist i tabell 4.

10

Tabell 4

Tabell 4						
Sr. Nr.	Formulering nr. 2 (Ikke-vandig, test)			Voveran Emulgel (Vandig, referanse)		
	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h
1.	2100,2	341,6	6	BDL*	BDL*	BDL*
2.	747,3	109,99	8			
3.	1833,3	278,61	7			
4.	1319,9	199,58	7			
5.	1245,2	207,06	6			
Gjennomsnitt	1449,18	227,36	6,8			
*BDL - Under detekterbare nivåer						

15

Resultatene oppnådd i studien ovenfor viser at denne bestemte gruppen med frivillige sannsynligvis hadde en tykk eller sterk stratum corneum-barriere. Hvore den ikke-vandige topiske løsningssammensetningen demonstrerte signifikant transdermal penetrering på tross av tykk eller sterk stratum corneum-barriere. Men vandig hydrogelformulering (f.eks. Voveran Gel) produserte ikke de detekterbare nivåene av aktiv ingrediens legemiddel.

20

Nok en annen bioekvivalensstudie ble gjennomført for å sammenligne den transdermale penetreringen til en ikke-vandig løsning (formulering nr. 1; fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelsen omfattende dietylaminsalt av

diklofenak 2,32 % vekt/volum, metylsalisylat 20 % vekt/volum, mentol 10 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, propylenglykol q.s.) med en krem (formulering nr. 3; omfattende diklofenakdietylamin 1,16 % vekt/volum, metylsalisylat 10 % vekt/volum, mentol 5 % vekt/volum i en krembase). Resultatene vises i tabell 5.

Tabell 5

Sr. Nr.	Formulering nr. 1 (Ikke-vandig, test)			Formulering nr. 3 (Vandig, referanse)		
	AUC ng/ml/h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h	AUC ng/ml/h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h
1.	975,82	167,19	4	532,73	75,8	7
2.	1091,55	154,5	8	415,83	53,61	6
3	2751,84	353,49	4	985,66	89,06	9
Gjennomsnitt	1606,40	225,06	5,33	644,74	72,82	7,33

Resultatene oppnådd for denne studien viser at AUC for diklofenak fremstilt av den ikke-vandige løsningen fremstilt i henhold til den foreliggende oppfinnelsen er nesten tre ganger den for den konvensjonelle kremen med den lignende aktive ingrediensen som er til stede i den ikke-vandige løsningssammensetningen.

Selv om det er kjent at etanol forbedrer transdermal absorpsjon av legemidler som diklofenak i vandige løsninger, var det nødvendig å finne ut området av effektive etanolkonsentrasjoner som ville gi optimal transdermal absorpsjon av diklofenak i de nye ikke-vandige løsningene.

Følgelig ytterligere bioekvivalensstudier gjennomført for å finne ut effektene av økt konsentrasjon av etanol i den ikke-vandige løsningssammensetningen. Først ble en ikke-vandig løsningssammensetning av formulering nr. 4 omfattende dietylaminsalt av diklofenak 2,32 % vekt/volum, etanol 3 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s. sammenlignet med en ikke-vandig løsningssammensetning av formulering nr. 2 omfattende dietylaminsalt av

diklofenak 2,32 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s. Resultatene av studien er vist i tabell 6

Tabell 6

Sr. Nr.	Formulering nr. 2 (Ikke-vandig)			Formulering nr. 4 (Ikke-vandig)		
	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/h	AUC ng/ml.h	Cmaks ng/ml	Tmax/h
1	488,62	91,7	7	1002,42	122,35	12
2	822,44	174,76	4	491,44	66,86	6
3	736,81	199,84	4	431,96	73,95	5
4	808,99	113,51	7	963,4	128,69	8
5	1834,76	295,72	6	575,19	69,99	7
Gjennomsnitt	938,32	175,10	5,6	692,88	92,36	7,6

5

Resultatene demonstrerer klart at reduksjon av etanol fra 10 % vekt/volum til 3 % vekt/volum vil redusere den transdermale penetreringen signifikant. Følgelig er konsentrasjonen av etanol direkte relatert til den transdermale penetreringen topisk løsning av sammensetningen.

10

Videre ble bioekvivalensstudie gjennomført med det formål å finne relasjonen mellom økt konsentrasjon av etanol og transdermal penetrering til topisk løsningssammensetning som inneholder salter av diklofenak. En ikke-vandig topisk løsningssammensetning av formulering nr. 9 omfattende diklofenakdietylammonium 2,32 % vekt/volum, etanol 20 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s. ble sammenlignet med den til ikke-vandig topisk løsningssammensetning av formulering nr. 2 omfattende diklofenakdietylammonium 2,32 % vekt/volum, etanol 10 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s. Resultatene av denne bioekvivalensstudien er vist i tabell 7.

15

20

Tabell 7

Sr. Nr.	Formulering nr. 2 (Ikke-vandig)			Formulering nr. 9 (Ikke-vandig)		
	AUC ng/ml/h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h	AUC ng/ml/h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h
1	1053,32	148,53	7	1429,95	260,73	7
2	3063,59	527,61	4	3702,53	767,56	4
Gjennomsnitt	2058,45	225,38	5,5	2566,24	514,14	5,5

5 Resultatene vist ovenfor demonstrerer definitivt at økning av konsentrasjonen av etanol fra 10 % vekt/volum til 20 % vekt/volum vil øke den transdermale penetreringen til topisk løsningssammensetning av salt av diklofenak.

10 Ytterligere formål med bioekvivalensstudien var å oppdage om ytterligere økning i konsentrasjonen av etanol vil gagne den transdermale penetreringen topisk løsning av salt av diklofenak eller ikke. Bioekvivalensstudieresultatene av ikke-vandig topisk løsningssammensetning av formulering nr. 9 omfattende diklofenakdietylammonium 2,32 % vekt/volum, etanol 20 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s. sammenlignes med de for ikke-vandig topisk løsningssammensetning av formulering nr. 10 omfattende

15 diklofenakdietylammonium 2,32 % vekt/volum, etanol 30 % vekt/volum, oljesyre 2 % vekt/volum, propylenglykol q.s.

20 De oppnådde resultatene for denne bioekvivalensstudien har klart indikert at økning av konsentrasjonen av etanol fra 20 % til 30 % ikke gir noen økning i den transdermale penetreringen til topisk løsningssammensetning. Resultatene av studien er vist i tabell 8.

Tabell 8

Sr. Nr.	Formulering nr. 9 (Ikke-vandig)			Formulering nr. 10 (Ikke-vandig)		
	AUC ng/ml/h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h	AUC ng/ml/h	Cmaks ng/ml	Tmax/ h
1	1246,82	187,6	5	839,23	139,5	7
2	2046,85	373,36	4	942,72	140,88	7
3	1586,42	304,44	6	3002,02	577,72	5
4	944,0	120,02	7	827,72	129,3	8
5	669,32	99,51	6	765,25	93,04	8
Gjennomsnitt	1298,68	216,98	5,6	1275,38	216,08	7

5 Tallrike variasjoner og modifikasjoner av oppfinnelsen vil utvilsomt bli svært åpenbare for de som er kjent med transdermale leveringssystemer for legemiddel og medikament. Følgelig skal oppfinnelsens omfang ikke tolkes som begrenset til de spesifikke eksemplene angitt og beskrevet, med er derimot definert i de medfølgende kravene.

Patentkrav

1. Sammensetning av ikke-vandig topisk løsning omfattende:

en effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak;

5 10 til 30 % volum/volum av lavkjedet alkohol som penetreringsforsterker og løselighetsformidler;

et løsemiddel valgt fra propylenglykol, glykofurol eller deres blanding derav, hvori løsemiddelet er anvendt i en mengde for å fylle opp volumet av sammensetningen opp til 100 %, hvori sammensetningen har viskositet i området 10 til 50 cps; og

10 eventuelt en humektant, og en ytterligere penetreringsforsterker valgt fra mettede og umettede langkjedede fettsyrer, estere derav, alkylsubstituert nitrogen som inneholder heterosykliske forbindelser, alene eller i kombinasjon derav.

15 **2.** Sammensetningen ifølge krav 1, hvori den effektive mengden farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak er i området 1,16 % til 5 % vekt/volum, foretrukket 1,16 % til 2,32 % vekt/volum.

20 **3.** Sammensetningen ifølge krav 1 eller krav 2, hvori det farmasøytisk akseptable saltet av diklofenak foretrukket er dietylaminsalt av diklofenak.

4. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor den lavkjedede alkoholen har karbonkjedelengde på C_2 til C_5 , foretrukket valgt fra etanol, propanol, isopropanol og mer foretrukket etanol.

25 **5.** Sammensetningen ifølge krav 1, hvori den lavkjedede alkoholen foretrukket er i området 10 % til 20 % volum/volum.

30 **6.** Sammensetningen ifølge krav 1, hvori sammensetningen eventuelt omfatter en antioksidant, foretrukket valgt fra monotioglyserol og tokoferol.

7. Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori den ytterligere penetreringsforsterkeren anvendes i en mengde på 1 til 5 % vekt/volum.

35

- 5 **8.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvori humektanten er valgt fra gruppen omfattende glyserin, propylenglykol, glyceryltriacetat, polyoler, polymeriske polyoler, melkesyre, urea, alene eller i kombinasjon derav og mest foretrukket valgt fra glyserol og/eller urea, alene eller i kombinasjon derav.
- 10 **9.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori humektanten anvendes i en mengde på 2 % til 5 % vekt/volum.
- 10 **10.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori sammensetningen er karakterisert ved å ha effektiv penetrering av diklofenak inn i de rammede delene av kroppen uten å irritere, uten å dehydrere eller uten å etterlate en fet film på huden til et pattedyr når løsningen appliseres topisk.
- 15 **11.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori sammensetningen er fremstilt ved en fremgangsmåte som omfatter trinnene med å:
- 20 a) fremstille en løsning av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak i løsemiddelet;
- 20 b) fremstille en løsning av penetreringsforsterker og løselighetsformidler;
- 20 c) eventuelt tilsette en ytterligere penetreringsforsterker i den resulterende løsningen fra trinn (b);
- 20 d) tilsette, under konstant omrøring, løsningen oppnådd i trinn (c) i løsningen fra trinn (a);
- 25 e) eventuelt tilsette en humektant i den resulterende løsningen fra trinn (d); og
- 25 f) tilsette en tilstrekkelig mengde løsemiddel for å fylle opp volumet av sammensetningen opp til 100 %.
- 30 **12.** Sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori sammensetningen ytterligere omfatter ett eller flere avledende midler.
- 35 **13.** Sammensetningen ifølge krav 12, hvori det avledende middelet er valgt fra gruppen omfattende metylsalisylat, capsaicin, mentol, vintergrønnolje, kamfer, eukalyptus, sennepsplastre og terpentinolje og mest foretrukket valgt fra metylsalisylat, mentol, capsaicin og kamfer, alene eller i kombinasjon derav.

14. Sammensetningen ifølge krav 13, hvori sammensetningen er fremstilt ved en fremgangsmåte som omfatter trinnene med å:

- 5 a) fremstille en løsning av terapeutisk effektiv mengde av farmasøytisk akseptabelt salt av diklofenak i løsemiddelet;
- b) fremstille en løsning av avledende middel i penetreringsforsterkeren og løselighetsformidleren;
- c) eventuelt oppløse den ytterligere penetreringsforsterkeren og antioksidanten i løsningen oppnådd i trinn (b);
- 10 d) tilsette under konstant omrøring løsningen oppnådd i trinn (c) i løsningen av diklofenak i løsemiddel for å oppnå klar, transparent, homogen løsning; og
- e) tilsette en tilstrekkelig mengde løsemiddel for å fylle opp volumet av sammensetningen opp til 100 %.